

# **Toleranzentwicklung unter Sultiam bei Kindern**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Huma Malik - Kirsch  
geboren am 13. Februar 1977 in Göttingen.

Gutachter:

1. Prof. Brandl
2. Prof. Blanz
3. Prof. Merkschlager

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.05.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1. Zusammenfassung</u></b>	3
<b><u>2. Einleitung</u></b>	5
2.1. Sultiam als Antiepileptikum	5
2.2. Pharmakologische Eigenschaften von Sultiam	6
2.3. Toleranzentwicklung unter der Therapie mit Antiepileptika	7
<b><u>3. Zielstellung der Arbeit:</u></b> (Toleranzentwicklung gegenüber Sultiam)	9
<b><u>4. Material und Methoden</u></b>	10
4.1. Studiendesign	10
4.2. Patientencharakterisierung	11
4.3. Bewertungskriterien und Datenanalyse	12
4.4. Statistische Berechnung	14
<b><u>5. Ergebnisse</u></b>	16
5.1. Patientendaten	16
5.2. Klinische Daten	19
5.2.1. Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten	19
5.2.2. Begleitende Symptome und Therapieindikation	20
5.2.3. Dauer und Dosierung des Medikaments	22
5.3. Toleranzverhalten unter Sultiam	24
5.3.1. Toleranzverhalten bei Patienten mit Anfallsanamnese	24
5.3.2. Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG-Befund	27
5.3.2.1. Klinische Einflussfaktoren auf die Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG ohne Anfallsanamnese	30

5.3.2.2. Klinische Einflussfaktoren auf die Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG und positiver Anfallsanamnese .....	31
<b><u>6. Diskussion</u></b> .....	32
<b><u>7.Schlussfolgerung</u></b> .....	37
<b><u>8. Literaturverzeichnis</u></b> .....	39

## 1. Zusammenfassung

Anhand von Patienten zwischen dem 2. und 16. Lebensjahr, mit mehrheitlich benigner fokaler Epilepsie, untersuchten wir die Häufigkeit einer Medikamententoleranz unter der Therapie mit dem Antiepiletikum Sultiam. Verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Dosis, Therapieindikation, Grunderkrankung und mentale Retardierung wurden bezüglich ihres Einflusses auf das Auftreten eines terminierenden Ereignisses mituntersucht.

**Material und Methode:** Es handelt sich um eine retrospektive Studie, mit einem Datenerfassungszeitraum von 2 Jahren. Als Zielereignisse für eine Toleranzentwicklung, so genanntes terminierendes Ereignis (TE), galten das Wiederauftreten von Anfällen und / oder pathologischer EEG-Veränderungen. Anhand der Daten von insgesamt 80 Patienten, welche auf die beiden Merkmale untersucht wurden, bestimmten wir den Zeitpunkt des Auftretens einer Toleranz. Die klinischen Daten sowie der Einfluss der genannten Faktoren wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und der Cox-Regression statistisch ausgewertet. Zur Ermittlung einer möglichen Signifikanz diente bei allen durchgeführten statistischen Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$ .

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigten 32 Patienten (40 %) ein TE. Fünf dieser 32 Patienten hatten im Verlauf der Therapie ein Anfallsrezidiv, 21 Patienten zeigten ein EEG-Rezidiv und bei 6 Patienten kam es sowohl zum Wiederauftreten von Anfällen als auch zu Spitzenpotentialen im EEG. Hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der mentalen Retardierung sowie Dosierungsunterschieden des Medikaments zeigte sich, dass keiner der oben beschriebenen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Anfalls- und EEG-Rezidivs hatte. Statistisch betrachtet kam es bei Patienten mit Anfällen als Therapieindikation signifikant häufiger ( $p = 0,008$ ) zu einem TE als bei Patienten mit Teilleistungsstörungen in der Anamnese. Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte sich, dass mit zunehmender Dauer der Therapie die Wahrscheinlichkeit eines TE steigt und dass die Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Therapie ein EEG-Rezidiv zu erleiden höher ist

als die eines Anfallsrezidivs. Bezüglich der Patientenanzahl ist ein deutlicher Rückgang auf weniger als 50% der Ausgangszahl nach zweijähriger Therapie mit Sultiam zu erkennen. In den ersten 6 Monaten der Therapie ist die Ausfallsrate (drop out) am höchsten. In diesem Zeitraum schieden bereits 20 % der Patienten aus der Studie aus.

**Schlussfolgerung:**

Mit Hilfe dieser klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine Toleranz unter Sultiam bei 40 % der Patienten auftritt. Dieser Effekt ist umso häufiger, je länger die Therapie andauert. Die Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Therapie ein EEG-Rezidiv ( $n = 27$ ) zu erleiden, ist höher als die eines Anfallsrezidivs ( $n = 11$ ). Daraus schließen wir, dass der therapeutische Effekt von Sultiam bei Patienten mit Anfällen deutlich ausgeprägter ist.

## 2. Einleitung

### 2.1. Sultiam als Antiepileptikum

Sultiam wurde im Jahre 1960 als Antiepileptikum eingeführt und stellte seine Wirksamkeit in mehreren Studien nachfolgend unter Beweis (DOOSE H und EHMTSEN U, 1963; BRAY CAR and BROWER BD, 1963). Das Medikament fand Anwendung bei unterschiedlichen Epilepsiesyndromen und zeigte die größten Erfolge in der Behandlung fokaler Epilepsien (FLÜGEL et al, 1960). Jedoch besaß Sultiam im Vergleich zu den damals üblichen Antiepileptika wie Carbamazepin und Phenobarbital eine schwächere Wirkung und konnte sich deshalb bei der Behandlung von fokalen Epilepsien zunächst nicht etablieren. Daraufhin verschwand Sultiam wegen Mangel an Indikationen nahezu vollständig aus dem Handel. Lediglich in Kombination mit anderen Antiepileptika wurde es bei therapieresistenten myoklonischen und fokalen Anfällen eingesetzt (INGRAM TTS and RATCLIFF SG, 1963; FENTON et al, 1964.) Erst seit 1975 wurde die benigne fokale Epilepsie, die so genannte Rolando-Epilepsie, als eigenständiges Syndrom anerkannt (HEIJBEL and BLOM, 1975). Im Jahre 1988 wies DOOSE anhand erneuter Analysen früherer Studien, die besondere Wirksamkeit von Sultiam bei benignen fokalen Epilepsien nach (DOOSE et al., 1988). Damit begann die Wiederentdeckung von Sultiam als Antiepileptikum. Im Vergleich zu den bis dahin etablierten Antiepileptika zeigte es ein deutlich verbessertes Nebenwirkungsprofil, denn nur gelegentlich kam es zu Hyperventilationen, initialen Dys- / Parästhesien, gastrointestinalen Beschwerden, Tachypnoe, kognitiven Defiziten oder Toleranzentwicklungen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sultiam bei Kindern mit benignen Partialepilepsien ist durch eine kontrollierte Studie gegen Placebo belegt worden (RATING D and WOLF CH, 1999).

Benigne Partialepilepsien sind häufig mit kognitiven Defiziten assoziiert, wie zum Beispiel Sprachstörungen. Bei dem zum Formenkreis dieser

Erkrankungen gezählten Landau-Kleffner-Syndrom sind Sprachstörungen Bestandteil der Definition, kognitive Störungen werden oft bei massiver Häufung der Entladungstätigkeit im Schlaf (ESES: Electrical Status Epilepticus during non-rem Sleep) beobachtet. Versuchsweise wurde deshalb auch die EEG-Sanierung bei Kindern mit Sharp Wave Foci und Teilleistungsstörungen therapiert (GROSS - SELBECK G et al., 1976). Diese Indikation ist jedoch umstritten, da es keine ausreichende Studienlage hierzu gibt, bzw. sogar widersprüchliche Ergebnisse (WEGLAGE J et al., 1997) vorliegen. In Einzelfällen wird jedoch eine Besserung beobachtet. Eine Vorhersage des Effektes ist ohne probatorische Behandlung nicht möglich, so dass sich etliche Patienten mit einer probatorischen Behandlung mit Sultiam bis zur EEG-Sanierung in der untersuchten Stichprobe befinden.

Es konnte nachgewiesen werden, dass 60 – 70 % der Kinder mit Rolando - Epilepsie nach Einnahme von Sultiam eine Anfallsfreiheit erlangten (GROSS - SELBECK, 1995). Des weiteren konnte bei über 50 % der Patienten eine dauerhafte Normalisierung des zuvor pathologischen EEG's bzw. noch häufiger eine Besserung des pathologischen EEG-Befundes erreicht werden (BAST TH et al, 2003; ENGLER F et al., 2003).

## **2.2. Pharmakologische Eigenschaften von Sultiam**

Sultiam [2- (4-sulfamoylphenyl)tetrahydro-1,2-thiazindioxid)], ein Sulfonamid-derivat, mit dem Handelsnamen Ospolot® ist ein Carboanhydrasehemmer mit antikonvulsiver Wirkung. Üblicherweise beträgt die therapeutische Dosierung von Sultiam bei Therapiebeginn 5 mg / kg Körpergewicht (KG). Kleinkinder benötigen im Vergleich zu Erwachsenen höhere Dosierungen zum Erreichen vergleichbarer Serumspiegel (KORN - MERKER E und BOENIGK HE, 1994). Die Tagesdosis wird auf 2 bis 3 Gaben verteilt. Aufgrund der Halbwertszeit von ca. 4 Stunden ist ein steady state relativ rasch erreicht. Bereits 1 - 2 Wochen nach Therapiebeginn lässt sich in Abhängigkeit von der Ausgangsfrequenz der Anfälle eine therapeutische Wirkung beurteilen. Bei



fehlendem Erfolg wird die Dosis bis auf 10 mg / kg KG erhöht, wobei höhere Dosen meist jedoch keinen zusätzlichen Effekt zeigen (KORN - MERKER E und BOENIGK HE, 1994).

### **2.3. Toleranzentwicklung unter der Therapie mit Antiepileptika**

Als Toleranz bezeichnet man das Nachlassen einer Arzneimittelwirkung trotz gleichbleibender Dosierung bei meist chronischer Behandlung. Damit wird zur Aufrechterhaltung des ursprünglichen pharmakologischen oder klinischen Effektes eine zunehmend höhere Dosierung erforderlich, wobei manchmal trotz hoher Dosierung, die erwünschte pharmakologische Wirkung auf Dauer nicht mehr zu erreichen ist.

Bei dem Phänomen der Toleranz kann man anhand der Ursache oder dem zeitlichen Auftreten verschiedene Arten unterscheiden. Kommt es beispielsweise durch Induktion der mischfunktionellen hepatischen Hydroxylasen (CytochromP450) zu einer beschleunigten Elimination des Arzneimittels, so bezeichnet man diesen Effekt als *metabolische Toleranz*. Führt dagegen eine Adaptation der zentralen Neurone an die konstante Anwesenheit therapeutischer Arzneimittelkonzentrationen zu einem Wirkungsverlust des Arzneimittels, so spricht man von einer *funktionellen Toleranz*. In beiden Fällen ist eine Dosiserhöhung notwendig, um höhere, pharmakologisch noch wirksame Arzneimittelkonzentrationen im Organismus zu erreichen. Jedoch können die entsprechenden Zellen trotz fortgeführter Therapie mit einer erhöhten Dosis des Medikaments, ihre pathologische Funktion wiedererlangen. Vollzieht sich dieses Adaptationsphänomen bereits während der Wirkdauer einer Einmalgabe des Medikamentes, so spricht man von einer *akuten Toleranz*.

Bei fortlaufender Zufuhr eines antikonvulsiv wirksamen Medikamentes, kann nach Erreichen des steady state die Wirksamkeit der Therapie beurteilt werden. Die positive Wirkung einer Behandlung kann erst festgestellt werden, wenn Krampfanfälle nach einem Mehrfachen des üblichen Anfallsintervalls

nicht mehr aufgetreten sind bzw. das EEG über diesen Zeitraum keine pathologischen Veränderungen mehr anzeigt. Tritt nach Monaten wieder ein Anfall auf oder zeigen sich erneut pathologische EEG-Veränderungen, so ist in diesem Falle zu entscheiden, ob eine Toleranzentwicklung vorliegt.

Hierfür sollte zunächst überprüft werden, ob die

- therapeutische Arzneimitteldosierung zu niedrig war,
- Dosisanpassung entsprechend der Gewichtszunahme stattgefunden hat
- Möglichkeit eines progressiven Krankheitsverlaufes besteht.

Zur Toleranzentwicklung in der antiepileptischen Therapie kommt es häufig innerhalb von drei bis sechs, zum Teil aber erst zwölf Monate nach Therapiebeginn. Eine bekannte Toleranzentwicklung zeigt sich zum Beispiel bei den antiepileptisch eingesetzten Benzodiazepinen (BROWNE TR and PENRY JK, 1973.) Sie beginnt innerhalb von Wochen bis Monaten, zwingt dann zu einer Dosiserhöhung und oft lassen sich Krampfleiden am Ende selbst mit hohen Dosen von Benzodiazepinen nicht mehr beherrschen. Des Weiteren wurde trotz Dosiserhöhung eine nachlassende Arzneimittelwirkung bei einer Reihe verschiedener Antiepileptika beschrieben. Darunter gehören beispielsweise Acetazolamid (ANSELL B and CLARK E, 1956; MILLICHAP JG, 1956; LOMBROSO CT et al., 1956), Carbamazepin (MORSELLI PL et al., 1975; EICHELBAUM M et al., 1975; BERTILSSON L et al., 1980) oder Phenobarbital (FOX, 1927). Auch eine Abnahme der Wirkung von Valproinsäure über Zeiträume von vier bis sechs Monaten wird verschiedentlich erwähnt (FREY HH, 1988). In einigen klinischen Untersuchungen mit dem Antikonvulsivum Sultiam wurde ebenfalls beschrieben, dass es im Verlauf der Therapie zu einem Wiederauftreten pathologischer EEG-Veränderungen kam (GROSS-SELBECK, 2001; ENGLER F et al., 2003).

### 3. Zielstellung der Arbeit: **(Toleranzentwicklung gegenüber Sultiam)**

Unter den zahlreichen Medikamenten zur Therapie der verschiedenen epileptischen Syndrome gibt es wie erwähnt eine Reihe bei denen die Entwicklung einer Toleranz beschrieben und näher untersucht wurde. Unter der Therapie mit dem Antiepileptikum Sultiam wurde in einigen Studien nur eine vorübergehende Wirkung des Medikaments vermutet (GROSS-SELBECK, 2001), so dass hier möglicherweise eine Toleranzentwicklung zugrunde lag. Dieser Effekt wurde bisher jedoch nicht genauer untersucht. Für die Therapie benigner Partialepilepsien, bei denen Sultiam als Mittel der Wahl gilt (BEN-ZEEV et al, 2004), ist es aber von besonderer Bedeutung genaue Kenntnisse über die Wahrscheinlichkeit einer Toleranzentwicklung unter Sultiam zu besitzen. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, anhand retrospektiver Daten, die Entwicklung einer möglichen Toleranz unter dem Antiepileptikum Sultiam zu untersuchen. Im Speziellen interessierte uns dabei, ob es zum Wiederauftreten von epileptischen Anfällen oder erneuten pathologischen Veränderungen bei zuvor sanierten EEG's kam. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob unterschiedliche Faktoren, wie zum Beispiel die Dosis des Antiepileptikums, das Alter und Geschlecht der Patienten, die Grunderkrankung, Therapieanlass oder eine mentale Retardierung einen Einfluss auf die beiden Hauptkriterien Anfallsrezidiv und Wiederauftreten epilepsietypischer EEG-Veränderungen ausüben oder auch die Dauer der Therapie beeinflussen.

Mit Hilfe des Vergleichs verschiedener Merkmalsgruppen sollte gezeigt werden, ob und wenn ja, bei welchen Patienten eine Toleranzentwicklung unter Sultiam früher oder später zu erwarten ist bzw. bei welchen Patienten die Sanierung von pathologischen EEG's und / oder von Anfällen unter der Therapie länger stabil ist.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Studiendesign

Für die vorliegende Studie „Toleranzentwicklung unter Sultiam“ wurden Behandlungsverläufe von Kindern der Neuropädiatrischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena analysiert, die mit dem Antiepileptikum Sultiam behandelt worden sind. Alle verwendeten Daten wurden retrospektiv erhoben. Der Beobachtungszeitraum der antiepileptischen Therapie sollte maximal 2 Jahre umfassen. Therapiert wurden unterschiedliche epileptische Syndrome, wie zum Beispiel idiopathische fokale Epilepsien (benigne fokale Epilepsien, atypisch benigne fokale Epilepsien [Pseudo-Lennox-Syndrom], aphasische Epilepsien [Landau-Kleffner-Syndrom] oder symptomatische Epilepsien. Die Stabilität der Wirkung wurde mit Methoden der Life-Table-Analyse (Kaplan-Meier-Kurven, Cox-Regression) untersucht. Für die Life-Table-Analyse wurden folgende Endpunkte definiert:

- Wiederauftreten von Anfällen
- Wiederauftreten von Spitzenpotentialen im EEG

Diese Merkmale wurden vor und während der Therapie mit Sultiam (Ospolot®) auf Ausbleiben (Sanierung), Persistenz und Wiederauftreten bei jedem Patienten untersucht. Beide Hauptkriterien wurden unabhängig voneinander bewertet. Das bedeutet, ein Patient mit pathologischen EEG konnte zusätzlich sowohl Anfälle aufweisen als auch anfallsfrei sein. Analog konnte ein Patient mit Anfällen sowohl pathologische EEG-Veränderungen aufweisen als auch nicht.

Die Patienten erhielten eine Sultiamdosis zwischen 0,5 und 10 mg / kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgte in 2 bis 3 Teildosen pro Tag. Die Dauer der Therapie unterschied sich individuell von Patient zu Patient. Das Wesentliche war dabei der Verlauf des Krankheitsbildes.

## 4.2. Patientencharakterisierung

Der Einschluss eines Patienten in die Studie geschah unter der Voraussetzung, dass die Monotherapie mit Sultiam bereits mehr als acht Wochen andauerte und dass bei den Patienten vor Therapiebeginn entweder ein pathologisches EEG und / oder epileptische Anfälle vorhanden waren. Nach klinischen Erfahrungen sind 8 Wochen die Mindestzeit nach der man eine Aussage über die Wirksamkeit, Wirkungslosigkeit, Nebenwirkungen oder die Toleranzentwicklung eines Antiepileptikums machen kann.

Bei Aufnahme in die Studie wurden folgende klinische Kriterien und Merkmale jedes Patienten beurteilt und dokumentiert:

- Alter und Geschlecht
- EEG: Vigilanzzustand (Wach- / Schlafrhythmus), Fokuslokalisierung (temporal, parietal, occipital, frontal u.a.), Ausbreitung (bilateral, unilateral, multifokal, unifokal), Muster (sharp waves, sharp slow waves, spike waves, slow waves), Beurteilung (pathologisch / normal)
- Anfallsverhalten (Anfallstyp und Anfallshäufigkeit)
- Einfluss der Medikation auf die Teilleistungsstörungen (Sprachstörungen, Leistungsminderung, Intelligenzquotienten, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsdefizite).
- Nebenwirkungen: neurologische Symptome (Paresen, motorische Störungen, u.a.), Dyspnoe, Kopfschmerzen, Konzentrationsminderung etc.
- zugrundeliegendes epileptisches Syndrom und Indikation zur Therapie
- Grunderkrankung
- Vorhandensein einer mentalen Retardierung

### 4.3. Bewertungskriterien und Datenanalyse

Als Endpunkt bzw. Zielereignis der Studie, so genanntes terminierendes Ereignis (TE), wurde das Wiederauftreten von Anfällen oder pathologischen EEG-Veränderungen nach bereits erfolgter Sanierung definiert. Diese Ereignisse galten als Indikator einer Toleranzentwicklung gegenüber Sultiam.

Ein Anfall galt als saniert, wenn im üblichen Intervall zweier Anfälle kein Anfall aufgetreten ist bzw. wenn in einem Zeitraum von mindestens vier Wochen kein Anfall mehr erschien.

Ein EEG galt als saniert, wenn mindestens eine Kontrollaufnahme nach zuvor pathologischem EEG-Muster keine epilepsietypischen Potentiale mehr aufwies. Teilleistungsstörungen galten als saniert, wenn klinisch keine Hinweise mehr darauf bestanden, d.h. zum Beispiel die Normalisierung von Sprachstörungen, Leistungs-, Konzentrations- und Gedächtnisdefiziten oder ein Anstieg des Intelligenzquotienten eingetreten war.

In die Datenanalyse wurden nur die TE einbezogen, die innerhalb des Beobachtungsintervalls von 104 Wochen (2 Jahre) auftraten. Zudem wurde der Beginn einer antiepileptischen Kombinationstherapie ebenfalls als TE gewertet.

Zur genauen Analyse des Auftretens einer Toleranzentwicklung gegenüber Sultiam wurden die vorhandenen Patientendaten bezüglich der beiden Hauptmerkmale, Anfallsverhalten und epilepsietypische EEG-Muster unabhängig voneinander untersucht.

Für den besseren Vergleich der Entwicklung einer möglichen Toleranz bzw. einer dauerhaften EEG- und / oder Anfallssanierung erfolgte die Einteilung der Patienten in nachstehende Gruppen:

- Patienten mit Anfallsrezidiv
- Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv ohne Anfälle
- Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv mit Anfällen

Weiterhin untersuchten wir, ob die nachfolgenden Einflussgrößen einen signifikanten Einfluss auf das zeitliche Auftreten eines terminierenden Ereignisses, d.h. einer Toleranzentwicklung, hatten.

- Alter der Patienten
- Geschlecht der Patienten
- Vorhandensein einer Grunderkrankung
- Vorhandensein einer mentalen Retardierung
- Therapieindikation: Anfälle und Teilleistungsstörungen
- Dauer der Medikamenteneinnahme
- Medikamentendosis

#### **4.4. Statistische Berechnung**

Die klinischen Daten (Ergebnisse) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Regression statistisch ausgewertet. Der Vorteil dieser statistischen Verfahren liegt darin, dass sie die einzigen Methoden zur Überlebenszeitanalyse sind in denen eine zensierte Überlebenszeit miteingeführt wird. Somit können die Daten der Patienten, die im Verlauf aus der Studie ausgeschieden sind, mitverwertet werden. Zur Anwendung kommen beide Verfahren bei einer begrenzten Anzahl an Probanden. In der Analyse der Überlebenszeit der Patienten wird diese beobachtet und ausgewertet. Überlebenszeit ist die Zeitspanne zwischen einem festgesetzten Anfangsereignis und einem zufallsbedingten Endereignis. In dieser Studie ist dies das rezidivfreie Intervall. Solche Überlebenszeiten, bei denen am Ende der Beobachtungszeit das Endereignis noch nicht eingetreten ist, werden zensiert genannt. In unserem Falle sind das Patienten, die kein terminierendes Ereignis erreichen.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse können besonders univariante (einseitige) Analysen durchgeführt werden. Das heißt, sie kommen zur Anwendung, wenn dem Patienten eine von zwei möglichen Zuständen widerfahren kann, zum Beispiel leben oder Tod, Anfallsfreiheit oder Fortbestehen der Anfälle. Bei Kaplan-Meier-Kurven müssen alle Messgrößen in Kategorien eingeteilt werden. Dadurch kann man nur wenige, d.h. zwei bis drei Einflussgrößen gleichzeitig bewerten.

Die Cox-Regression dagegen ist eine bivariate (zweiseitige) Überlebenszeitanalyse, welche es ermöglicht mehrere Einflussgrößen, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht und Grunderkrankung in ihrem Zusammenhang zur Überlebenszeit zu modulieren und zu bewerten. Modulieren bedeutet, das relative Risiko wird geschätzt. Bewerten heißt, es wird beurteilt ob potentielle Einflussfaktoren Auswirkungen auf die Überlebenszeit haben. In dieser Studie wurden mit Hilfe der Cox-Regression die verschiedenen Einflussgrößen Alter, Geschlecht, mentale Retardierung, Therapieindikation und Grunderkrankung



in ihrer Abhängigkeit zum Auftreten des terminierenden Ereignisses untersucht.

In einer vergleichbaren Medikamentenstudie mit Topiramat als Monotherapie bei Patienten mit Partialeepilepsie (GILLIAM et al., 2003) wurde anhand von einer Kaplan-Meier-Kurve eine Überlebenszeitanalyse und mittels Cox-Regression eine Wirksamkeitsanalyse durchgeführt. Dabei wurden zwei Dosen von Topiramat in ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen. Die Überlebenszeit (Hauptereignis) ist in diesem Falle der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines Anfalls nach der Therapie mit Topiramat. In der selben Studie wurde fortan mit der Kaplan-Meier-Kurve das Verhältnis zwischen Dauer der Therapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Mit Hilfe der Cox-Regression wurde die Relevanz von verschiedenen Einflussfaktoren, wie z.B. Geschlecht und Alter dargestellt. Bei neueren Antiepileptika wie Gabapentin und Lamotrigen konnte ebenso anhand der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente gut dargestellt werden (BRODIE et al, 2002).

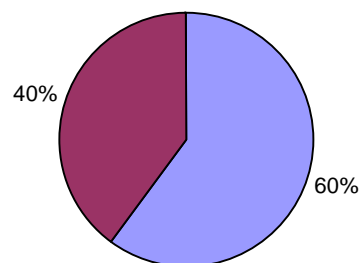
Die Überprüfung eines signifikant häufigeren Auftretens eines terminierenden Ereignisses bei bestehender Unterdosierung des Medikaments Sultiam im Vergleich zu einer Normaldosierung, erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests. Zur Ermittlung einer möglichen Signifikanz diente bei allen durchgeführten statistischen Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$ . Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem PC-Programm SPSS durchgeführt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Patientendaten

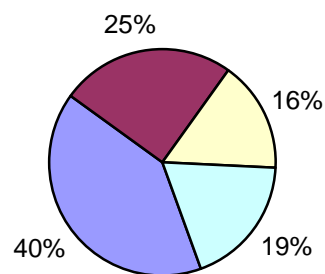
Ursprünglich wurden 90 Patienten mit Sultiam als Monotherapie in die Studie eingeschlossen. Im Verlauf mussten aber insgesamt 10 Patienten mit diversen Gründen aus der Bewertung ausscheiden. Fünf Patienten wurden aufgrund mangelnder posttherapeutischer EEG-Befunde infolge von non compliance bei Fortsetzung der Therapie, Wechsel der ärztlichen Weiterbeetreuung vom Neuropädiater zum Kinderarzt oder aufgrund eines Ortswechsels ausgeschlossen. Bei 3 Patienten waren die Angaben zum Verlauf des Krankheitsbildes und der Medikamentendosis unzureichend. Bei den übrigen 2 Patienten war die achtwöchige Minstdauer für die Medikamenteneinnahme nicht erreicht worden bzw. nach 4 Wochen eine Kombinationstherapie begonnen. Eine Medikamentenunverträglichkeit als Grund für die Beendigung der Therapie wurde in keinem Fall beobachtet. Somit verblieben 80 Patienten zur weiteren Datenanalyse.

Diese 80 Patienten wurden auf ein Wiederauftreten von Anfällen und pathologischen EEG-Veränderungen untersucht. Dabei zeigten insgesamt 32 Patienten ein terminierendes Ereignis, d.h. es kam zu einem Anfalls- und / oder EEG-Rezidiv (Abb.1).



**Abb.1.** ■ Patienten ohne terminierendes Ereignis (TE) (n=48),  
■ Patienten mit TE (n=32)

Wie in Abbildung 2 dargestellt ist, zeigten 5 dieser 32 Patienten im Verlauf der Therapie ein Anfallsrezidiv, einundzwanzig Patienten bekamen ein EEG-Rezidiv und bei sechs Patienten kam es sowohl zum Auftreten von Anfällen als auch zu Spitzenpotentialen im EEG. Die Patienten mit EEG-Rezidiv (n=21) wurden unterteilt in Patienten mit Anfallsanamnese (n=13) und Patienten ohne Anfallsanamnese (n=8).



**Abb. 2.** ■ Patienten mit EEG-Rezidiv mit Anfallsanamnese (n=13)  
■ EEG-Rezidiv ohne Anfallsanamnese (n=8)  
■ Anfallsrezidiv (n=5)  
■ EEG- & Anfallsrezidiv (n=6)

Aufgrund des gemeinsamen Vorkommens eines EEG- und Anfallsrezidivs bei sechs Patienten mit einer positiven Anfallsanamnese, könnten diese sowohl der Gruppe von Patienten mit EEG-Rezidiv als auch der Gruppe mit Anfallsrezidiv zugeordnet werden (siehe Tab.1). In der weiteren Datenanalyse wurden diese sechs Patienten bei beiden Gruppen berücksichtigt.

**Tab.1:** Anzahl der Patienten geordnet nach der Art ihres terminierenden Ereignisses (n=32)

Art des terminierenden Ereignisses		Patientenanzahl
Anfallsrezidiv	ohne EEG-Rezidiv	5
	mit EEG-Rezidiv	6
EEG-Rezidiv	mit Anfallsanamnese	13
	ohne Anfallsanamnese	8

## **5.2. Klinische Daten**

### **5.2.1. Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten**

Das mittlere Alter aller untersuchten Patienten betrug  $6,7 \pm 3,0$  Jahre. Zwei Kinder (2,5%) befanden sich zwischen 1. und 2. Lebensjahr, 60 Kinder befanden sich zwischen dem 2. und 8. Lebensjahr (75%) und 18 Kinder (22,5%) waren zwischen neun und fünfzehn Jahren alt. Eine ähnliche Altersverteilung ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einem terminierenden Ereignis (Tabelle 2). Der Altersdurchschnitt der insgesamt 11 Kinder mit Anfallsrezidiv betrug  $8,0 \pm 3,3$  Jahre. Der jüngste Patient war 3,6 Jahre der älteste 15,8 Jahre. Das Alter der Patienten mit pathologischen EEG-Rezidiv ( $n=27$ ) betrug durchschnittlich  $7,2 \pm 3,3$  Jahre. Die Altersverteilung dieser Kinder reichte von 1,9 bis 15,8 Jahren.

Wie in der Tabelle 2 ebenfalls ersichtlich ist, wurden insgesamt 46 männliche und 34 weibliche Patienten mit Ospolot therapiert. Innerhalb der Patienten-Gruppe mit TE ergaben sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung keine signifikanten Unterschiede. Unter den 11 Patienten mit Anfallsrezidiv befanden sich 7 männliche und 4 weibliche und unter den 27 Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv befanden sich 14 männliche und 13 weibliche Kinder.

**Tab.2:** Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten insgesamt und in Abhängigkeit zum terminierenden Ereignis

	mittleres Alter in Jahren	Geschlecht m / w
Patienten gesamt (n=80)	6,7 ± 3,0	46 / 34
Patienten mit Anfallsrezidiv (n=11)	8,0 ± 3,3	7 / 4
Patienten mit EEG-Rezidiv (n=27)	7,2 ± 3,3	14 / 13

n = Patientenzahl, m = männlich, w = weiblich

### 5.2.2. Begleitende Symptome und Therapieindikation

Die Indikation zur Therapie mit Sultiam erfolgte bei den ausgewählten Patienten aus zwei möglichen Gründen. Entweder bestanden epileptische Anfälle (67,5 %, n=54) oder Teilleistungsstörungen (32,5 %, n=26) in der Anamnese der Patienten.

Von den 54 Patienten mit Anfallsanamnese wiesen n=24, das entspricht 44,4 % der Patienten, ein terminierendes Ereignis auf. Fünf Patienten erlitten dabei ein Anfallsrezidiv, 13 Patienten ein EEG-Rezidiv und 6 Patienten sowohl ein Anfalls- als auch EEG-Rezidiv.

In der Kategorie von Patienten mit Teilleistungsstörungen als Therapieindikation (n=26) wiesen 8 Patienten (30,8 %) ein EEG-Rezidiv als terminierendes Ereignis auf.

Statistisch betrachtet, kam es bei Patienten mit Anfällen als Therapieindikation signifikant häufiger ( $p = 0,008$ ) zu einem terminierenden Ereignis als bei Patienten mit Teilleistungsstörungen als Therapieindikation. Bei der erstgenannten Gruppe kamen sowohl Anfalls- als auch EEG-Rezidive als terminierendes Ereignis vor, dadurch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines terminierenden Ereignisses höher. In der Gruppe der Patienten mit Teilleistungsstörungen ohne Anfälle ist in keinem Fall das Symptom „Anfall“ während der Beobachtungsdauer neu hinzugekommen.

Als zugrunde liegendes epileptisches Syndrom handelte es sich bei Betrachtung aller Patienten in der Mehrheit um fokale Epilepsien (75 %), wobei 5 Patienten atypische und 55 Patienten typische benigne fokale Epilepsien aufwiesen. Sieben weitere Patienten (8,75 %) zeigten eine symptomatische Epilepsie und zwei Patienten (2,5 %) einen Migräne-Epilepsie-Komplex. Bei 11 Patienten lagen keine Informationen über das bestehende epileptische Syndrom vor.

Anamnestisch konnte bei 14 % ( $n=11$ ) der Patienten eine Grunderkrankung festgestellt werden. Es kamen dabei folgende Krankheitsbilder vor: frühkindliche Hirnschädigung ( $n=4$ ), vorbestehende Entwicklungsstörungen ( $n=1$ ), Hirnfehlbildung ( $n=1$ ), genetisch bedingter Hirnschaden ( $n=1$ ), Hirninfarkte ( $n=2$ ), zerebrale Raumforderung ( $n=1$ ) und Hydrocephalus ( $n=1$ ). In diesen Fällen liegen wahrscheinlich symptomatische Epilepsien vor. Eine Korrelation der Wirkungsdauer der Therapie und der Grunderkrankung wurde nicht analysiert, da sich für jede einzelne Diagnose nur eine sehr geringe Fallzahl ergibt.

Der mentale Gesundheitszustand wurde ebenfalls dokumentiert. Dabei wurden 60 Patienten (75 %) als mental gesund und 20 Patienten (25 %) als mental retardiert eingestuft. In der Auswertung zeigte sich, dass von den 11 Patienten mit Anfallsrezidiv nur ein Patient und von den insgesamt 27 Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv nur 7 Patienten eine mentale Retardierung aufwiesen.

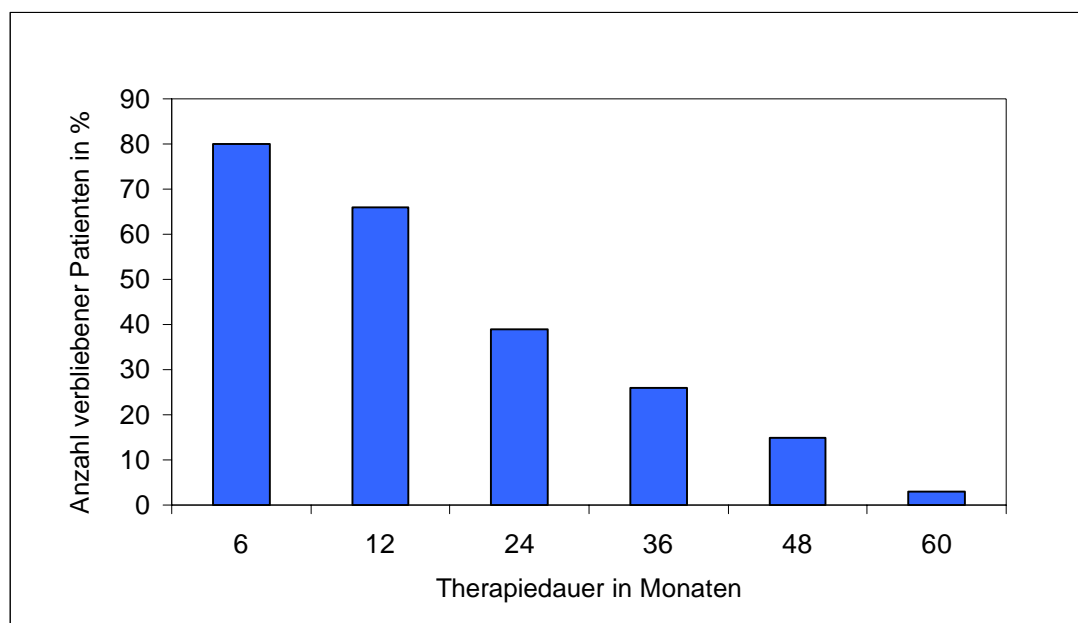
Insgesamt lässt sich sagen, dass die mentale Retardierung keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Krankheitsrezidivs besitzt.

### 5.2.3. Dauer und Dosierung des Medikaments

Die Mindesttherapiedauer mit Sultiam betrug bei allen Patienten acht Wochen. Bei der Mehrzahl der Patienten ( $n = 49$ ) lag die Therapiedauer zwischen acht Wochen und 2 Jahren. Die übrigen Patienten ( $n = 31$ ) wurden länger als 2 Jahre (bis maximal 6 Jahre) therapiert. Wie in Abbildung 3 zu erkennen ist, erhielten nach dem 1. Jahr noch 66 % der Kinder eine Therapie mit Ospolot®, nach 2 Jahren Therapie waren es nur noch 39 % der Kinder, nach 3 Jahren 26 %, nach 4 Jahren 15 % und nach 5 Jahren 3 % der Kinder die mit Ospolot® therapiert wurden.

Es ist ein deutlicher Rückgang der Patientenanzahl nach zweijähriger Therapie mit Sultiam zu erkennen. Es sind weniger als die Hälfte der Patienten in der Therapie verblieben.

In den ersten 6 Monaten der Therapie ist die drop out rate am höchsten. In diesen Zeitraum schieden 20 % der Patienten aus der Studie aus.



**Abb.3:** Abnahme der prozentualen Anzahl der in der Studie verbliebenen Patienten bei zunehmender Therapiedauer mit Sultiam (Ospolot®)



Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, betrug die durchschnittliche Dosierung aller Patienten  $5,19 \pm 1,75$  mg / kg KG. Die Minimaldosis war 0,5 mg / kg KG und die Maximaldosis 10 mg / kg KG. Die durchschnittliche Dosis für Patienten mit Anfallsrezidiv betrug  $5,20 \pm 1,58$  mg / kg KG mit minimal 2,6 mg / kg KG und maximal 8,0 mg / kg KG. Die durchschnittliche Dosis für Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv betrug  $5,01 \pm 1,72$  mg / kg KG mit minimal 1,2 mg / kg KG und maximal 8,1 mg / kg KG.

Insgesamt 26 Kinder, das entspricht ca. ein Drittel aller Patienten, wurden unterhalb des therapeutischen Bereichs von 5 mg / kg KG dosiert. Bei Betrachtung aller Patienten unabhängig von der Höhe der Dosierung ( $n = 80$ ) entwickelten insgesamt 40 % der Patienten ( $n = 32$ ) ein terminierendes Ereignis. Im Vergleich dazu erlitten von den 26 Patienten mit einer Dosierung von weniger als 4,5 mg / kg KG immerhin 50 % ( $n = 13$ ) ein terminierendes Ereignis. Unter den übrigen 54 Patienten mit ausreichender Dosierung kam es in nur 30 % ( $n = 19$ ) der Fälle zu einem terminierenden Ereignis. Statistisch gesehen, hatten die Dosisunterschiede allerdings keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines terminierenden Ereignisses ( $p > 0,2$ ).

**Tab. 3:** Mittlere Dosierung von Sultiam in mg / kg der Patienten mit terminierendem Ereignis.

	Mittlere Patientendosis in mg / kg
Patienten gesamt ( $n=80$ )	$5,19 \pm 1,75$
Anfallsrezidiv ( $n=11$ )	$5,20 \pm 1,58$
EEG-Rezidiv ( $n=27$ )	$5,01 \pm 1,72$

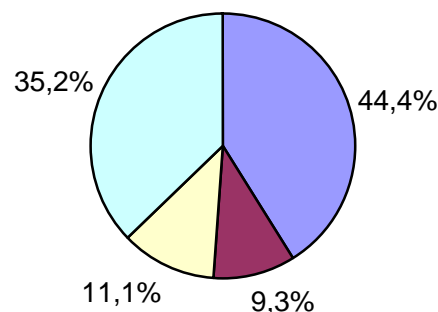
n = Patientenzahl

### 5.3. Toleranzverhalten unter Sultiam

Von den untersuchten 80 Kindern wiesen 32 Kinder (40%) eine Toleranzentwicklung in Form eines Rezidivs gegenüber Sultiam auf.

#### 5.3.1. Toleranzverhalten bei Patienten mit Anfallsanamnese

Bei 54 der insgesamt 80 Patienten waren vor Therapiebeginn anamnestisch Anfälle beobachtet wurden. Wie in der Abbildung 4 ersichtlich ist, zeigten unter diesen Patienten 24 Kinder (44 %) eine dauerhafte Sanierung der Anfälle während der Beobachtungszeit von 2 Jahren. Elf Patienten (20,4 %) wiesen im Verlauf der Therapie trotz erreichter Sanierung Anfallsrezidive auf. Bei 6 der genannten 11 Patienten waren neben den Anfallsrezidiven auch pathologische EEG-Rezidive zu beobachten. Die übrigen 19 Patienten (35 %) litten trotz erfolgter Therapie an persistierenden Anfällen.



**Abb. 4:** Patienten mit Anfallsanamnese (n=54)

■ dauerhafte Anfallsfreiheit (n=24) ■ Anfallsrezidiv (n=5)  
■ EEG- und Anfallsrezidiv (n=6) ■ Persistenz der Anfälle (n=19)

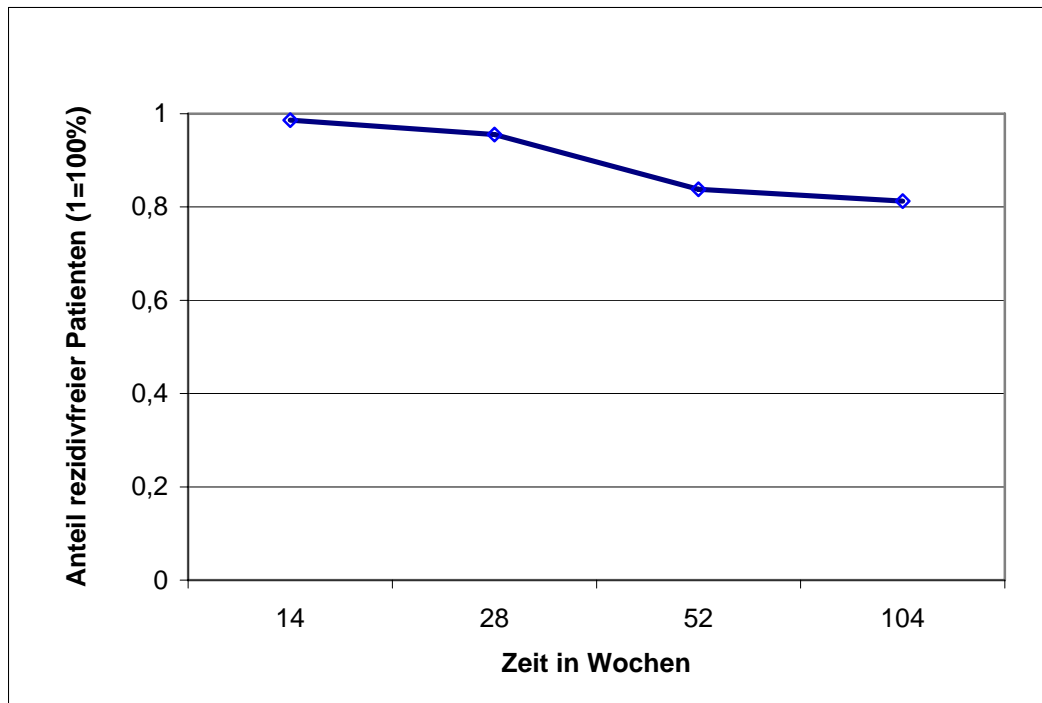
Die durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen eines Anfallsrezidivs betrug 46 Wochen. Dabei war die Minstdauer 14 Wochen und die Höchstdauer 104 Wochen.

Das Nichterreichen des Beobachtungszeitraumes von 104 Wochen konnte folgende Ursachen haben:

- Nach anfänglich dokumentierter Wirksamkeit wurde das Medikament vom Arzt der Neuropädiatrie wieder abgesetzt
- Vorzeitiger Therapieabbruch wegen mangelnder Compliance
- Einführung einer Kombinationstherapie mit Ospanolot
- Vorzeitiges terminierendes Ereignis mit Anfallsrezidiv und / oder Wiederauftreten von Spitzenpotentialen nach vorher saniertem EEG

Die Überlebensfunktion gibt die Wahrscheinlichkeit an mit der kein terminierendes Ereignis auftritt. Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb.5.), die den Zeitraum (Anzahl der Wochen) bis zum Erreichen eines terminierenden Ereignisses in Abhängigkeit zur Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt, zeigt sich, dass mit zunehmender Dauer der Therapie die Wahrscheinlichkeit ein Anfallsrezidiv zu erleiden, steigt. Beispielsweise beträgt die Wahrscheinlichkeit 104 Wochen ereignisfrei zu Überleben 0,81. Die Wahrscheinlichkeit 28 Wochen rezidivfrei zu überleben beträgt dagegen 0,95.

Die zensierten Fälle entsprechen denjenigen Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie kein terminierendes Ereignis erreicht haben.



**Abb.5:** Prozentualer Anteil anfallsrezidivfreier Patienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Mit Hilfe der Cox-Regression wurde der Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und mentale Retardierung auf das Auftreten eines terminierenden Ereignisses beurteilt.

Bei  $p \leq 0,05$  wäre eine Signifikanz der Einflussgröße vorhanden. Wie in Tabelle 4 dargestellt ist, zeigt jedoch keiner der oben beschriebenen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Anfallsrezidivs.

**Tab. 4:** Einfluss von Geschlecht, Alter, Diagnose und mentaler Retardierung auf das Auftreten eines Anfallsrezidivs

	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% - CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>	0,72	0,21 -2,50	0,611
<b>Alter</b>	1,13	0,93 -1,37	0,217
<b>Diagnose</b>	0,99	0,23 -4,36	0,993
<b>mentale Retardierung</b>	0,39	0,04 -3,85	0,419

CI – Konfidenzintervall,

Daten nur aus Indikationsgruppe „Anfälle“, da bei den übrigen Kindern keine Anfälle bestanden und daher kein Rezidiv möglich ist.

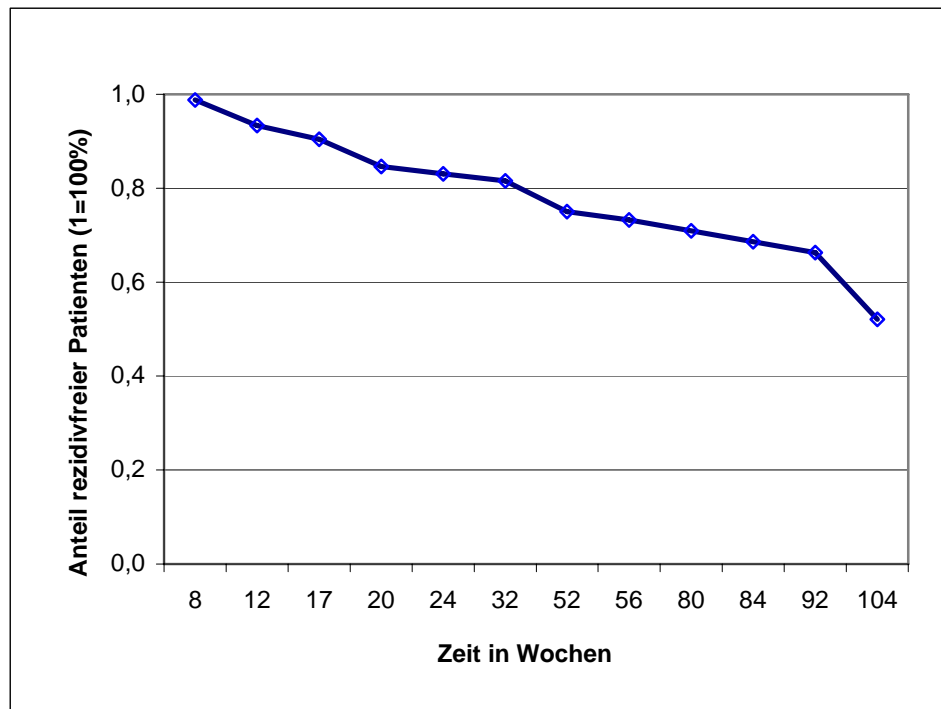
### **5.3.2. Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG-Befund**

Bei 54 der 78 Patienten mit pathologischem EEG wurde eine EEG-Sanierung festgestellt, wobei es bei 27 der 54 Patienten im Verlauf zu einem pathologischem EEG-Rezidiv kam. Neunzehn dieser 27 Patienten (70 %) mit pathologischem EEG-Rezidiv boten zusätzlich eine Anfallsanamnese, wobei es in 6 Fällen (32 %) auch zu einem Anfallsrezidiv kam. Bei 24 Patienten

(31%) blieben die EEG-Befunde auch unter der Therapie weiterhin pathologisch.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen eines epilepsietypischen EEG-Rezidivs betrug 51 Wochen. Bis zum Erreichen des terminierenden Ereignisses betrug die Minstdauer 8 Wochen und die Höchstdauer 104 Wochen.

Insgesamt lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb.6) darstellen, dass sich mit zunehmender Dauer der Therapie mit Sultiam die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines pathologischen EEG-Rezidivs erhöhte. Beispielsweise beträgt die Wahrscheinlichkeit nach 104 Wochen rezidivfrei zu bleiben 0,52 und die Wahrscheinlichkeit nach 52 Wochen rezidivfrei zu bleiben beträgt 0,75.



**Abb.6:** Anteil EEG-Rezidivfreier Patienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Insgesamt zeigt der Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zwischen Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv und Patienten mit Anfallsrezidiv, dass die Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Therapie ein EEG-Rezidiv zu erleiden höher ist als die eines Anfallsrezidivs.

In der Tabelle 5 ist ersichtlich, dass bei den untersuchten Patienten mit EEG-Rezidiv unter Verwendung der Cox-Regressionsanalyse, ebenso wie bei den Patienten mit Anfallsrezidiv, die Faktoren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, mentale Retardierung und zusätzlich die Therapieindikation auf das Auftreten eines terminierenden Ereignisses keinen signifikanten Einfluss ( $p \geq 0,05$ ) ausüben (Tab.5).

**Tab. 5:** Einfluss von Geschlecht, Alter, Diagnose, mentaler Retardierung und Therapieanlass auf das Auftreten eines EEG-Rezidivs

	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% - CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>	1,55	0,72 - 3,36	0,266
<b>Alter</b>	1,09	0,95 - 1,26	0,220
<b>Diagnose</b>	1,8	0,61 - 5,34	0,285
<b>mentale Retardierung</b>	1,27	0,43 - 3,73	0,669
<b>Therapieanlass</b>	0,6	0,24 - 1,51	0,28

CI – Konfidenzintervall,

Tabelle enthält Daten aus den Gruppen von Kindern mit und ohne Anfällen, da ein EEG-Rezidiv in beiden Fällen möglich ist.

### 5.3.2.1. Klinische Einflussfaktoren auf die Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG ohne Anfallsanamnese

Acht der insgesamt 26 Patienten ohne Anfallsanamnese (31 %) entwickelten ein terminierendes Ereignis in Form eines pathologischen EEG-Rezidivs. Wie in Tabelle 6 ersichtlich ist, haben die Faktoren Geschlecht, Alter, mentale Retardierung und die Diagnose der Patienten keinen statistisch relevanten Einfluß auf das Auftreten eines solchen EEG-Rezidivs.

**Tab. 6:** Einfluss von Geschlecht, Alter, Diagnose und mentaler Retardierung auf das Auftreten eines EEG-Rezidivs bei Patienten ohne Anfallsanamnese

	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% - CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>	0.93	0,22 - 4,03	0,925
<b>Alter</b>	1,04	0,80 - 1,34	0.784
<b>Diagnose</b>	0,52	0,54 - 4,92	0,565
<b>mentale Retardierung</b>	1,77	0,18 - 17,42	0,625

CI – Konfidenzintervall



### 5.3.2.2. Klinische Einflussfaktoren auf die Toleranzentwicklung bei Patienten mit pathologischem EEG und positiver Anfallsanamnese

Neunzehn der insgesamt 54 Patienten mit positiver Anfallsanamnese (24 %) entwickelten ein terminierendes Ereignis in Form eines pathologischen EEG-Rezidivs. Wie in Tabelle 7 ersichtlich ist, haben auch hier die Faktoren Geschlecht, Alter, mentale Retardierung, Diagnose der Patienten und der Therapieanlass keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Auftreten eines EEG-Rezidivs.

**Tab. 7:** Einfluss von Geschlecht, Alter, Diagnose, mentaler Retardierung und Anlass der Therapie auf das Eintreten eines EEG-Rezidivs bei Patienten mit Anfallsanamnese

	<b>Relatives Risiko</b>	<b>95% - CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>	2,46	0,88 - 6,83	0,085
<b>Alter</b>	1,13	0,95 - 1,34	0.155
<b>Diagnose</b>	2,95	0,85 - 10,16	0,087
<b>mentale Retardierung</b>	1,63	0,4 - 6,73	0,498
<b>Therapieanlass</b>	0,64	0,07 - 5,65	0,687

CI – Konfidenzintervall

## 6. Diskussion

Ein Nachlassen der Wirkung verschiedener Antiepileptika ist seit längerem bekannt. Im Rahmen einer bestehenden Epilepsie kann es bei fortdauernder Therapie zum Wiederauftreten von Anfällen kommen, wobei auch eine Dosiserhöhung wirkungslos bleiben kann.

Die Toleranzentwicklung gegenüber Antiepileptika ist bei den Benzodiazepinen klinisch und experimentell bewiesen (GARRATT et al., 1988; SCHERKL et al., 1988). Schon 1973 konnte in der Gruppe der Benzodiazepine, in Abhängigkeit vom Medikament und Typ der Epilepsie, bei 8 - 52 % der Patienten im Verlauf von 18 Monaten eine Toleranz nachgewiesen werden (BROWNE and PENRY, 1973.)

Mögliche Faktoren der Toleranzentwicklung sind zum einen eine Rezeptor-downregulation. Das heißt bei einem dauerhaften Überangebot an Botenstoffen reduziert sich die Anzahl der Rezeptoren, wie es zum Beispiel bei Benzodiazepinen, die über einen GABA-A vermittelten Rezeptorkomplex ihre Wirkung entfalten, der Fall ist. Zum anderen scheint die Rolle der Transportmechanismen an der Blut-Hirn-Schranke, zum Beispiel die Menge des P-Glykoproteins, ein weiterer wichtiger Aspekt zu sein (LÖSCHER and POTSCHKA, 2002). Nach neueren Studien konnte ein MRP (multidrug resistance-associated protein) identifiziert werden, welches bei Überangebot eine Medikamentenresistenz fördert (POTSCHKA et al., 2003).

In einer klinischen Untersuchung zur therapeutischen Wirksamkeit von Sultiam an 25 Patienten mit benigner partieller Epilepsie (ENGLER et al., 2003), wurden bei 13 von 21 Patienten mit pathologischem EEG nach 3 - 6 Monaten eine EEG-Sanierung festgestellt, wobei es bei 3 der 13 Patienten im weiteren Verlauf zu einem EEG-Rezidiv kam.

In wenigen früheren Studien wurde ein Nachlassen der Medikamentenwirkung von Sultiam nach einer gewissen Therapiedauer beschrieben. Beispielsweise zeigte die Untersuchung von GROSS-SELBECK (2001), dass Patienten mit benigner fokaler Epilepsie und zentrotemporalen Spikes und Waves im EEG, unter der Behandlung mit Sultiam in ca. 40 % der Fälle, im

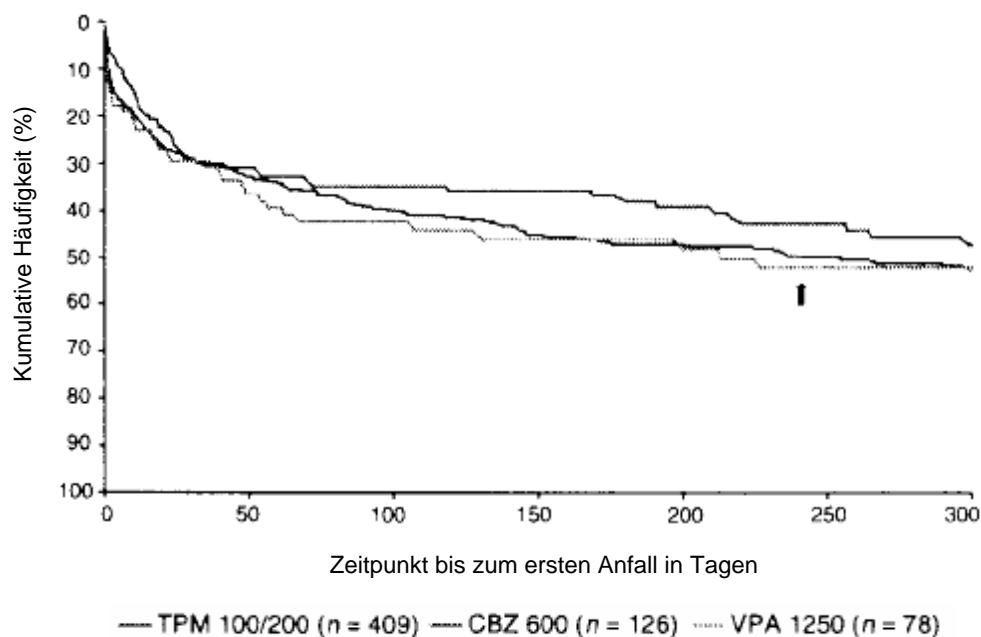
Verlauf von 3 bis 9 Monaten, ein Wiederauftreten von pathologischen EEG-Veränderungen nach zwischenzeitlicher Sanierung, entwickelten. Eine gezielte Studie zu einer möglichen Toleranzentwicklung gegenüber Sultiam gab es bisher jedoch nicht.

Unsere Untersuchungen an Patienten mit vorwiegend benigner fokaler Epilepsie ergaben, dass im Verlauf von 24 Monaten bei 40 % der Patienten (n = 32) eine Toleranz unter der antiepileptischen Therapie mit Sultiam auftrat. Es kam dabei signifikant häufiger zum Wiederauftreten eines pathologischen EEG's (n = 27) als zu Anfallsrezidiven (n = 11). Der Therapieeffekt scheint sich somit besser bei Patienten mit Anfallsanamnese als bei Patienten mit pathologischem EEG-Befund auszuprägen. Das könnte heißen, die Kombination zwischen stattgehabten Anfällen bei benigner fokaler Epilepsie und einer Therapie mit Sultiam ist so vorteilhaft, dass hierdurch eine frühere Remission erreicht werden kann und demzufolge die Anfallsrezidivrate abnimmt.

Einen positiven Einfluss auf die Remissionsrate der benignen fokalen Epilepsie übt auch die Zahl der Spontanremissionen in der Pubertätszeit aus, welche den insgesamt zu erwartenden benignen Krankheitsverlauf des Syndroms begründen. Es besteht somit die Möglichkeit, dass es im Spontanverlauf der benignen fokalen Epilepsie zu einer Remission vor Beendigung der 2-jährigen Therapie gekommen ist, so dass das vorliegende Epilepsiesyndrom für die frühe und dauerhafte Sanierung der Anfälle verantwortlich zu machen wäre. Eine Progression der Erkrankung, wie es bei anderen fokalen Epilepsien, z.B. der sehr häufigen Ammonshornsklerose der Fall ist, ist nicht zu erwarten. Entgegen der Erwartung, dass eine antiepileptische Therapie eines benignen Syndroms, beispielsweise die Therapie der benignen fokalen Epilepsie mit Sultiam, bessere Langzeitergebnisse im Vergleich zu progressiven Erkrankungen hat, ist dies jedoch nicht der Fall.

Einen Wirkungsverlust wie wir es bei dem Antiepileptikum Sultiam beobachten konnten, ist ebenso für andere Antiepileptika in verschiedenen klinischen Untersuchungen nachgewiesen worden. Beispielsweise zeigte eine

Vergleichsstudie zwischen den Medikamenten Topiramat, Valproat und Carbamazepin (PRIVITERA et al., 2003) eine ähnliche Rezidivrate (drop-out) wie Sultiam. Zur Veranschaulichung dieses Aspektes sind in der Abbildung 7 die kumulativen Häufigkeiten bis zum Auftreten eines Anfalls unter der Therapie mit Topiramat, Valproat und Carbamazepin anhand der Untersuchung von PRIVITERA et al. (2003) dargestellt. Im Vergleich zu den Abbildungen 5 und 6, welche die kumulative Häufigkeit bis zum Eintreten eines terminierenden Ereignisses unter der Therapie mit Sultiam zeigen (Abb. 5: Anfallsrezidiv und Abb.6: EEG-Rezidiv), erkennt man ähnliche Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven mit vergleichbaren Rezidivraten.



**Abb.7:** Zeitpunkt bis zum ersten Anfall im Vergleich zwischen Topiramat (TPM), Carbamazepin (CBZ) und Valproat (VPA) (PRIVITERA et al., 2003).

Für weitere Antiepileptika (Benzodiazepine, Acetazolamide, Phenobarbital) ist die Datenlage ebenso vergleichbar. Sultiam ist somit keineswegs ein Antiepileptikum welches mit seinem Toleranzverhalten aus dem Rahmen fällt. Die Ursache, dass die Rezidivrate besonders in der Anfangsphase einer antiepileptischen Therapie am höchsten ist, scheint also kein spezifisches Problem einer Toleranzentwicklung zu sein. Vielmehr ist das Toleranzverhalten vermutlich ein grundsätzliches Problem der Epilepsie und nicht des Medikamentes Sultiam.

Nach zwei Jahren Therapiedauer mit Sultiam ist ein deutlicher Rückgang der Patientenanzahl erkennbar. Bei weniger als 50 % der Patienten wurde die Therapie fortgeführt. Auffallend ist die hohe Ausfallsrate (drop out) von Patienten in den ersten 6 Monaten. In diesen Zeitraum schieden 20 % der Patienten aus der Studie aus. Möglicherweise kommt dieser Effekt dadurch zu Stande, dass in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn das Ansprechen auf das Medikament am höchsten ist und nachfolgend abnimmt. Zu klären wäre, ob die Erfolgsrate nicht nur von dem zugrunde liegenden Epilepsiesyndrom (benigne fokale Epilepsie) oder dem Medikament (Sultiam) abhängt. Ebenso ist es denkbar, dass pharmakodynamische Vorgänge auf neuronaler Ebene (Transportmechanismen, Rezeptordownregulation) eine Medikamententoleranz hervorrufen. Es wäre daher von großem Interesse wie sich das Krankheitsbild der benignen fokalen Epilepsie im Vergleich von Patienten mit 2-jähriger antiepileptischer Therapiedauer mit Sultiam zu Patienten mit kürzerer, beispielsweise 6 Monaten Therapiedauer, entwickelt. Die Faktoren, die zur Toleranzentwicklung führen, können entweder ein tatsächliches Nachlassen der Wirkung aufgrund einer beschleunigten Elimination des Arzneimittels, bedingt durch die Induktion der mischfunktionellen hepatischen Hydroxylasen (Cytochrom-P450) sein, oder aufgrund eines Wirkungsverlustes des Arzneimittels, bedingt durch eine Adaptation der zentralen Neurone an die konstante Anwesenheit therapeutischer Arzneimittelkonzentrationen sein. In beiden Fällen könnte durch eine Dosiserhöhung die Wirksamkeit zeitweise wiedererlangt werden. Für das Nachlassen der Wirkung sind jedoch noch weitere Erklärungsmöglichkeiten,

die keiner Toleranzentwicklung entsprechen, denkbar. Zu nennen sind hier eine Gewichtszunahme des Patienten ohne entsprechende Dosisanpassung oder eine zugrundeliegende Fehldiagnose des epileptischen Syndroms, mit progredientem Krankheitsverlauf.

Eine retrospektive Studie besitzt gewisse Nachteile bei der zeitlich genauen Datenerfassung. In der vorliegenden Studie könnten nachstehende Ursachen dazu beigetragen haben. Zum einen lagen möglicherweise die zeitlichen Abstände zwischen den EEG-Ableitungen zu weit auseinander, so dass deshalb vorübergehende Befundänderungen der Beobachtung entgingen. Andererseits ist es jedoch für die Patienten kaum zumutbar in noch kürzeren Zeitabständen, beispielsweise wöchentlich, regelmäßige EEG-Kontrollen durchzuführen. Zum anderen bestand bei Patienten, die sich nicht dauerhaft in stationärer ärztlicher Betreuung befanden, keine kontinuierliche Beobachtung, so dass mögliche Anfälle unbemerkt blieben oder der Aufsicht entgangen sind. Ebenso sollte eine mögliche non compliance seitens der Patienten selbst, bzw. ihrer Eltern, in Erwägung gezogen werden. Eine Kontrolle der Serumkonzentration von Sultiam ist im Verlauf der Studie nicht erfolgt.

Durch die genannten Fehlerquellen in der Datenerfassung kann im Einzelfall der genaue Zeitpunkt, an dem die Wirkung des Medikaments nachließ, nicht exakt bestimmt werden, so dass die Aussage über das Auftreten einer Sanierung oder eines Rezidivs eingeschränkt sein kann. Im Bezug auf das EEG stellt sich somit die Frage, in wie weit eine stattgefundene EEG-Sanierung auch tatsächlich valide ist. Hierzu müsste man die Gültigkeit der sanierten EEG-Ableitungen, die in unprovokierten Zustand, ohne Hyperventilation und ohne Schlafentzug, durchgeführt wurden, beurteilen.

Ein Drittel aller Patienten wurde unterhalb des therapeutischen Bereichs von 5 mg / kg KG dosiert und die Hälfte dieser Patienten (n = 13) bekam im Verlauf der Therapie ein terminierendes Ereignis. Zu den normal dosierten Patienten mit terminierenden Ereignis (n = 19; 30 %) ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Somit scheint die Dosierung in dieser Studie hinsichtlich des Auftretens des terminierenden Ereignisses keine signifikante Rolle zu spielen.

## 7. Schlussfolgerung

Im Beobachtungszeitraum von maximal 2 Jahren, haben 32 der insgesamt 80 Patienten im Verlauf der Therapie mit Sultiam ein terminierendes Ereignis entwickelt. D.h. es kam entweder zu einem Anfalls- und / oder EEG-Rezidiv. Das entspricht 40 % des eingeschlossenen Patientengutes.

Dosisunterschiede zwischen den Patienten hatten dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines terminierenden Ereignisses ( $p > 0,2$ ). Bei 5 der 32 Patienten trat im Verlauf der Therapie ein Anfallsrezidiv auf, 21 Patienten zeigten ein EEG-Rezidiv und sechs Patienten hatten sowohl ein Rezidiv von Anfällen als auch pathologische Spitzenpotentiale im EEG.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede.

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebenskurve konnte zum einen gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer der Therapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Anfallsrezidivs und eines pathologischen EEG-Rezidivs steigt. Zum anderen wurde im Vergleich zwischen den Patienten mit pathologischem EEG-Rezidiv und Patienten mit Anfallsrezidiv festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Therapie ein EEG-Rezidiv zu erleiden höher ist als die eines Anfallsrezidivs. Die Wirkung auf das Elektroenzephalogramm scheint weniger stabil zu sein als die klinische Wirkung bezüglich der Anfälle.

Statistisch betrachtet kam es bei Patienten mit Anfällen als Therapieindikation signifikant häufiger zu einem terminierenden Ereignis als bei Patienten mit Teilleistungsstörungen als Therapieindikation. Bei Patienten mit Anfällen bestehen mehr Freiheitsgrade einer Rezidiventstehung (Anfalls- oder EEG-Rezidiv versus nur EEG-Rezidiv) als bei den Patienten, die nie Anfälle erlitten haben. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eines terminierenden Ereignisses in dieser Gruppe höher. Ein Neuauftreten von Anfällen unter der Therapie, bei Kindern die das Medikament nur zur EEG-Sanierung erhalten haben, ist in keinem Fall beobachtet worden. Mit Hilfe der Cox-Regression zeigte sich, dass die verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung

oder Diagnose der Patienten auf den Zeitpunkt des Auftretens eines terminierenden Ereignisses, unabhängig ob Anfallsrezidiv oder EEG-Rezidiv, keinen signifikanten Einfluss haben. Insbesondere auch Patienten mit mentaler Retardierung haben kein signifikant höheres Risiko ein Krankheitsrezidiv zu erleiden.

Da bei 60 % der Patienten keine Grunderkrankung nachweisbar war, wurde eine Regressionsanalyse zur Bestimmung der Korrelation zwischen Vorhandensein einer Grunderkrankung und der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidivs als nicht sinnvoll erachtet.

Hinsichtlich der Dauer der Therapie mit Sultiam wurde festgestellt, dass in den ersten 6 Monaten der Therapie die drop out rate der Patienten am höchsten war. In diesem Zeitraum schieden 20 % der Patienten aus der Studie aus. Nach zweijähriger Therapie mit Sultiam ist ein deutlicher Rückgang der Patientenanzahl zu erkennen. Es sind weniger als die Hälfte der Patienten in der Therapie verblieben.

Eine mögliche Toleranzentwicklung bei Sultiam wurde in früheren Studien erwähnt. Eine Studie hierzu gab es bisher jedoch nicht. Durch unsere Studie zur Toleranzentwicklung unter Sultiam konnte gezeigt werden, dass bei 40 % der Patienten im Laufe der Therapie mit einem Wirkungsverlust des Antiepileptikums zu rechnen ist, wobei dies umso häufiger auftritt, je länger die Therapiedauer beträgt. Interessanterweise konnten wir feststellen, dass hinsichtlich der Krankheitssymptome ein EEG-Rezidiv häufiger zu erwarten ist als ein Anfallsrezidiv. Daraus schließen wir, dass der therapeutische Effekt von Sultiam bei Patienten mit Anfällen deutlich ausgeprägter ist.



## 8. Literaturverzeichnis

- ANSELL B and CLARK E (1956): Epilepsy and menstruation; the role of water retention. *Lancet* 271(6955): 1232-5
- BAIER WK and DOOSE H (1992): Sulthiame. The Medical Treatment of Epilepsy. ISBN: 0-8247-8549-5, 49: 419-422
- BAST TH, VÖLP A, WOLF CH and RATING D (2003): The Influence of Sulthiame on EEG in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECT). *Epilepsia*, 44: 215-220.
- BEN-ZEEV B, WATEMBERG N, LERMAN P, BARASH I, BRAND N and LERMAN-SAGIE T (2004): Sulthiame in Childhood epilepsy. *Pediatr Int.* 46(5):521-4
- BERGIN AM and CONNOLLY M (2002): New antiepileptic drug therapies. *Neurol Clin.* 20(4):1163-82
- BERTILSSON L, HOJER B, TYBRING G, OSTERLOH J and RANE A (1980): Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. *Clin Pharmacol Ther.* 27(1): 83-8
- BITON V, MONTOURIS GD, RITTER F and et al. (1999): A randomized, placebocontrolled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 52: 1330-1337
- BRANDL U (2002): Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. *Neuropädiatrie* 1. Jg. Nr.1: 12-19.

- BRAY CAR and BROWER BD (1963): Ospolot in epilepsy (Letter). Develop Med Child Neurol 5: 409-411
- BRODIE MJ, CHADWICK DW, ANHUT H, OTTE A, MESSMER SL, MATON S, SAUERMANN W, MURRAY G and GAROFALO EA for the Gabapentin Study Group 945-212 (2002): Gabapentin versus Lamotrigine Monotherapy: A Double-blind Comparison in Newly Diagnosed Epilepsy. Epilepsia 43(9): 993-1000
- BROWNE TR and PENRY JK (1973): Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. A review. Epilepsia 14(3):277-310
- DOOSE H und EHMTEN U (1963): Bericht über die Erfahrungen mit Ospolot bei der Behandlung kindlicher Epilepsien an der Universitäts-Kinderklinik Kiel. In: Selbach H, ed. Internationales Kolloquium über das Antikonvulsivum Ospolot. Kamp-Lintfort: Staufien-Verlag: 189-203
- DOOSE H und DIETERICH E (1985): Gutartige kindliche Epilepsie mit zentrotemporalen sharp waves - Rolandische Epilepsie. Nervenheilkunde: 252-255
- DOOSE H, BAIER WK, ERNST JP, TUXHORN I und VÖLZKE E (1988): Sultiam in der Behandlung gutartiger kindlicher Partialepilepsien. Neuropädiatrics 30: 683-684
- EICHELBAUM M, EKBOM K, BERTILSSON L, RINGBERGER VA and RANE A (1975): Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Eur J Clin Pharmacol. 8(5):337-41

- ELTERMAN RD, GLAUSER TA, WYLLIE E and et al. (1999): A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 52: 1338-1344.
- ENGLER F, MAEDER-INGVAR M, ROULET E and DEONNA T (2003): Treatment with Sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics*. 34(2):105-9
- ERNST JP, DOOSE H and TUXHORN I (1988): Benign Partial Epilepsy: Effective Treatment with Sultiam (Ospolot®). *Epilepsia* 29: 341-342
- FENTON G, SERAFETINIDES EA and POND DA (1964): The effect of Sultiam, a new anticonvulsant drug in the treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 5: 59-67
- FLÜGEL F, BENTE D und ITIL T (1960): Zur Stellung des Butansultamderivates Ospolot in der Behandlung zerebraler Anfallsleiden. *Dtsch Med Wschr* 85:21
- FREY HH (1988): Toleranzentwicklung gegen antiepileptische Arzneimittelwirkungen - experimentelle Befunde und klinische Relevanz. *Epilepsie-Blätter*: 77-80.
- GARRATT JC, GENT JP, FEELY M and HAIGH JRM (1988): Can Benzodiazepines be classified by characterising their anticonvulsant tolerance- including potential? *Europ. J. Pharmacol.* 145 : 75-80

GILLIAM FG, VELOSO F, BOMHOF MAM, GAZDA SK, BITON V, TER  
freyBRUGGEN JP, NETO W, BAILEY C, PLEDGER G, WU SC and  
Topiramate EPMN Study Group (2003): A dose-comparison trial of  
topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy,  
Neurology 60: 196-202

GROSS - SELBECK G, EBELL W and DOOSE H (1976): Psychophysical  
correlation in children and adolescents with  
electroencephalographically detectable photosensitivity. Monatsschr  
Kinderheilkd. 124(5):471-2

GROSS - SELBECK (1995): Treatment of "Benign" Partial Epilepsies of  
Childhood, Including Atypical Forms. Neuropädiatrics 26: 45-50.

GROSS - SELBECK (2001): Derzeitige Behandlungsstrategien bei Anfällen  
und Epilepsien im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 149: 1174-  
1179.

HEIJBEL J, BLOM S and BERGFORS PG (1975): Benign Epilepsy of  
Childhood with Centrottemporal foci. Epilepsia 16, 657- 664

INGRAM TTS and RATCLIFF SG (1963): Clinical trial of Ospolot in epilepsy  
(Letter). Develop Med Child Neurol 5: 313-315

KOEPP MJ, PATSALOS PN A and SANDER JWAS (2002): Sulthiame in  
adults with refractory epilepsy and learning disability: an open trial.  
Epilepsy Research 50: 277-282

KORN - MERKER E und BOENIGK HE (1994): Sultiam auch zur Behandlung  
nicht benigner fokaler Epilepsien. Pädiat Prax 47, 433-438

- KRAMER U, SHAHAR E, ZELNIK N, LERMAN-SAGIE, WATEMBERG N, NEVO Y and BEN-ZEEV (2002): Carbamazepine versus sulthiame in treating benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol* 17(12):914-6
- LENIGER T, WIEMANN M, BINGMANN D, WIDMAN G, HUFNAGEL A and BONNET U (2002): Carbonic Anhydrase Inhibitor Sulthiame Reduces Intracellular pH and Epileptiform Activity of Hippocampal CA3 Neurons. *Epilepsia* 43(5):469-474
- LÖSCHER W and POTSCHKA H, (2002): Role of multidrug transporters in pharmacoresistance of antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 301(1):7-14
- LOMBROSO CT, DAVIDSON DT Jr and GROSSI - BIANCHI ML(1956): Further evaluation of acetazolamide (diamox) in treatment of epilepsy. *J Am Med Assoc* 160(4):268-72
- MAY TH, BOENIGK HE, KORN-MERKER E und RAMBECK B (1992): Sultiam - Einflußfaktoren auf Serumkonzentration und tageszeitliche Schwankungen. *Epilepsie* 91: 459-466
- MILLICHAP JG (1956): Anticonvulsant action of diamox in Children. *Neurology* 6(8):552-9
- MORSELLI PL, MONACO F, GERNA M, RECCHIA M and RICCIO A (1975): Bioavailability of two carbamazepine preparations during chronic administration to epileptic patients. *Epilepsia* 16(5): 759-64

- POTSCHKA H, FEDROWITZ M and LÖSCHER W (2003): Mutidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 306(1): 124-31
- PRIVITERA MD, BRODIE MJ, MATTSON RH, CHADWICK DW, NETO W and WANG S (2003): Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 107: 165-175
- RAFFAUF HJ (1960): Die Behandlung zerebraler Anfallsleiden mit Ospolot®. *DMW* 2203-2207
- RATING D and BAST TH (2000): Sultiam (STM): Neue Bewertung eines alten Medikamentes, Hippocampus Verlag:137- 144
- RATING D, WOLF CH and BAST TH (2000): Sultiam as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A six months multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 41(10):1248-1288
- RATING D and WOLF CH (1999): Sultiam vs placebo in the treatment of benign epilepsy with centrotemporal spikes (rolando epilepsy). *Epilepsia*, 40: Suppl 2, 163.
- SCHERKL R, KURUDI D and FREY HH (1988): Tolerance to the anticonvulsant effect of clorazepate and clonazepam in mice. *Pharmacology & Toxicology* 62: 38-41
- TASSINARI CA, MICHELUCCI R, CHAUVEL P et al. (1996): Double - blind, placebo - controlled trial of topiramate (600mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 37:763-768

WEGLAGE J, DEMSKY A, PIETSCH M, KURLEMANN G

(1997):Neuropsychological, intellectual, and behavioural findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures.

Developmental Medicine and Child Neurology 39(10):646-51

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mir folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. U. Brandl,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde, und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe, und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Friedrichroda, den 20.06.2006

---



## Lebenslauf

Huma Malik-Kirsch

13.02.1977	Göttingen
08/83 – 05/86	Holty-Schule, Göttingen
08/87 – 04/92	Queen Mary College Lahore, Pakistan
05/92 – 06/94	Realschule Heidberg
09/95 – 06/97	Gymnasium Raabeschule Braunschweig
10.06.1997	Abitur
10/97 – 05/04	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
05.05.2004	Ärztliche Prüfung mit Abschluss des Studiums der Humanmedizin
seit 07/04	AiP und Assistenzarzt in der Pädiatrie Krankenhaus Waltershausen-Friedrichroda

Friedrichroda, 20.06. 2006

## Danksagung

Besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. U. Brandl aussprechen, der mir bei allen Fragen seine Aufmerksamkeit und sein Wissen schenkte.

Des weiteren danke ich für die freundliche Hilfe bei der Erfassung der Daten dem gesamten Team der Neuropädiatrie und der EEG-Abteilung der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena.

Frau Dipl.-Math. A. Brandstädt aus dem Institut für Medizinische Statistik der FSU Jena möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Daten danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt ebenso meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern und meinem Mann, Michael Kirsch, für die liebevolle Unterstützung. Nicht vergessen möchte ich ebenso die große Geduld meiner lieben Tochter Maliha während dieser Zeit.